

Q4.紫外線に当たると、ヒリヒリしたりかゆくなったりします

先日、家族で遊園地へ行きました。その日は、天気がよく紫外線もきつかったので、長ズボンに薄い春のコートを着て帽子もかぶり、日焼け止めも塗って行きました。

しかし、家に戻って鏡を見ると顔も真っ赤になり、腕・お腹・背中・太もも・お尻まで赤い湿疹のようなものが全身に出ていました。後日、買い物に近くのスーパーまで2分ほど歩いて行った時も肩・腕・背中などヒリヒリしてきたと思ったら、赤い湿疹が全身に出てきました。

その遊園地の日以来、紫外線に当たる

と、日焼け止めや長袖の服を着ていても全身に湿疹が出てきて、ヒリヒリしたりかゆくなったりします。

また、この1ヶ月ぐらいですが手足のしびれ・むくみが目立ちます。熱などはございません。この症状はポルフィリン症でしょうか？また何科に受診をしたらいいのでしょうか？

A4.回答

まず皮膚科に行かれ、ポルフィリン症例を疑っていますと一言相談してみてください。日光過敏症の原因は沢山ありますので、赤血球のプロトポルフィリン値を測定し医師の診断を受けてください。



晩発性皮膚ポルフィリン症(PCT)患者(43才男性)の場合、手背に水疱と痂皮がみられる。

写真：堀江 裕先生 提供

Q5.尿を見たら、濃いオレンジ色

腹部激痛で救急搬送されて以来、5つの病院を廻っています。CT、MRI、血液検査、尿検査（PBGとALAの検査はなし）、胃カメラ、婦人病すべて異常なし。胃薬や精神安定剤も飲みましたが、突発的な腹痛は治りません。

一度、腹痛発作が起こったときに出た尿を見たら、濃いオレンジ色でした。腹痛後には、全身のだるさ、四肢の痛み、頭痛が一週間は続きます。AIPを疑い、担当医に相談しましたが、「ポルフィリン症は日本

では滅多にない」と否定され、検査を受けていません。やはりAIPではないのか、AIPの可能性があるとすれば、どこで病院で検査していただけるのか、教えていただけないでしょうか。

A5.回答

AIPの可能性がります。近くの病院を紹介しますのでAIPかどうか、まず診断してもらってください。そのとき、**PBG**、**ALA**、**UP**、**CP**の測定をお願いして下さい。

Q6.ALAの正常範囲は？

26歳女性 4年前から原因不明の繰り返す腹痛で精査受けるも原因特定できず。手足の痺れ・赤色尿（尿潜血陰性）有りAIP疑い尿検査行いました。

ALAの正常範囲がはっきりと記載されておらず、判断に困っています。24時間尿で0.9mg/l 尿量2000ml/日のため1.8mg/dayでした。

以上から、ポルフィリン症は否定できるでしょうか？ご教示下さい。

A6.回答

否定できません。可能性ありますが、この値は正常範囲内です。

PBGと**ALA**および**UP**、**CP**を測定し医師の診断を受けてください。

《参考》

ポルフィリン症検査値の正常範囲

- PBG・・・ 3mg/day以下
- ALA・・・ 2mg/day以下
- UP・・・ 20 μg/dl以下
- CP・・・ 100 μg/dl以下
- PP・・・ 80 μg/dl RBC以下

病院では何の検査を調べてもらったらよいか？

Q1.何の数値を調べてもらえればよいのか？

主人（50代）は次のような様子から骨髄性プロトポルフィリン症ではないかと思いますがご意見願います。

- ・太陽に当たると疲労感を訴えたり、草むしりなど日光にさらされた時、手の甲に赤紫の湿疹状のかぶれなどが見られる
- ・2年前、胆石による胆嚢炎（胆嚢壊死）で胆嚢を全摘したが、出てきた胆石は小さく紫がかった黒い色で結晶のようだった
- ・肝臓に大小多数の肝のう胞があった
- ・太陽を見るとアレルギー反応なのか、くしゃみをとまらなくなる
- ・その他関係があるかわかりませんが、幼少の時に腎盂炎、ずっと腸が弱く過敏性大腸炎の症状あり、数年前に腎臓結石（薬＋自然排出）

相談したいこと

- ・滋賀県でプロトポルフィリン症の検査などをしてもらえる先生や病院があるか非常に不安（もし、ポルフィリンに疎い病院で検査してもらう場合、何の数値を調べてもらえばよいか）
- ・もし検査で明らかにプロトポルフィリン

症だった場合、現在服用している薬が、2年前に小脳梗塞を起こしてからずっと飲んでいるバイアスピリンと、最近頻尿の治療で飲み始めた漢方（八味地黄丸）ですが、それらがプロトポルフィリン症を悪化させるものではないかどうか、今後も飲み続けてもよいか

- ・胆嚢は摘出したが、今後もポルフィリン症による肝臓への負担はかかるのでしょうか（飲酒・喫煙は全くないです）
- 肝のう胞はもう少し精密検査しなくてよいのでしょうか
- ・骨髄性であるが、骨髄移植で治るものではないのでしょうか

A1.回答

肝機能検査、血清鉄、赤血球プロトポルフィリン値等について医師の診断を受けてください。

病院についてですが、希望されるようでしたら紹介しますのでご連絡ください。

バイアスピリンと漢方は問題ないと思います。骨髄性のポルフィリン症は薬の副作用は心配しなくていいです。肝性？では注意。

肝移植は外国で行われています。骨髄移植はされていません。

Q2. どういう検査をしてもらえばいいのでしょうか？

数年前から原因不明の嘔吐、腹痛に悩まされてきました。

1年に3・4回発症し、一週間程度から一ヶ月ぐらい苦しみます。同時期に、喘息や様々なアレルギー症状も発症しました。喘息でかかっているお医者様に、ポルフィリン症の可能性を指摘され、先日発作が起きたときに尿検査をしてもらいました。

ポルファビリノーゲン3.9mg/dlということで、通常より高いので、総合病院や大学病院で見てもらったほうがいいとのことでした。

また、北海道内では、どのように病院に相談を持っていけばいいのかわかりません。どういった検査をしてもらえばいいのでしょうか？また、発作中でなければ、検査値に影響はあるのでしょうか？

A2. 回答

PBG3.9はほぼ正常ですので可能性は低いです。

PBG、**ALA**、**UP**、**CP**について医師の診断を受けてください。

旭川医大、小樽済生会でしたらすぐにご紹介できます。

Q3. 骨髄性プロトポルフィリン症はどのようにして診断されますか？

A3. 回答

現在は、血液検査で血液中のプロトポルフィリンの量を測定するのが最も確実な方法です。この検査はほとんどの場合、検査会社に血液を送って測定してもらうために、結果がわかるまでには2週間程度かかります。

診断を急ぐ場合は、他の検査、例えば赤血球を蛍光顕微鏡という特別な顕微鏡で観察するとか、皮膚の病理検査などを参考に診断することもあります。

最近では、遺伝子の検査をきっかけに診断された場合もあります。



皮膚型ポルフィリン症と診断された方へ

【主にEPP, PCT患者系】

Q1.長期の治療疲れ、 よきアドバイスを願います

私は現在、都内の病院にて骨髄性プロトポルフィリン症による急性胆管炎との診断のもと、1ヶ月前から入院・加療をしています。

8年前に突然訪れた激しい腹痛により入院となり食事止め、抗生剤投与によりその時は症状も落ち着き、1ヶ月程度で退院したのですが、今回の入院ではなかなか数値が下がりません。

入院して約1ヵ月経ちますが、ビリルビンは1.3～1.4mg/dlから変化がなく、痛み止めは当初ブスコパンやロキソニンなどが出されましたが効果がないため、ソセゴンを使用しています。

抗生剤はメロペンを朝・夕に2回、また強ミノを朝点滴しています。食事は入院当初の2週間は食事止めでしたが、現在は少量の食事を摂取しています。

飲み薬はウルソ・タガメット・ムコダイン、コレバインを朝・晩に服用しております。

す。

また、8年前の入院の際には肝生検によりポルフィリン症による肝硬変との診断もされております。

今回ご相談させて頂いたのは、当院の先生方も手詰まり感があり、私も長期の治療に疲れてしまったため、何か良きアドバイスがあればと思ひまして相談させて頂きました。

A1.回答

赤血球 プロトポルフィリン、CRP、血液一般 ヘモグロビン、血小板、および肝機能検査についてご教示ください。骨髄性プロトポルフィリン症（EPP）では敗血症を合併することがあります。

EPPでの腹痛の原因は不明ですが、胆のう炎の痛みのこともありますので腹部エコーをしてもらって下さい。

また、消化器内視鏡検査もチェックして下さい。食道静脈瘤からの出血予防も重要です。

Q2.無月経になりました？

EPPの18歳の女性です。3歳から症状あり。9歳でポルフィリン症といわれました。18歳から無月経になりました。

婦人科で薬をもらいましたが、心配です。どうしたらいいでしょうか。

A2.回答

ホルモン剤は肝機能異常がきたり、プロトポルフィリン値が増えたりすることがありますので、検査しながら経過をみてもらってください。

無月経と病気の関係は不明です。肝性ポルフィリン症とは異なって婦人科の薬で骨髄性プロトポルフィリン症が悪化することはありませんのでご安心下さい。

Q3. なにか他に良い治療方法はないのでしょうか？

夫（40代）のポルフィリン症についてです。

幼少期のころから皮膚症状はあったみたいですが、原因が分からず15年前に発症し診断がついたようです。その時は生死をさまよって奇跡的に回復。その後は何事もなく過ごしていましたが去年の暮に過労により体調くずし再び発症しました。

詳しい情報はわかりませんが肝機能は三ケタまで上昇し黄疸も著名で4カ月くらい広島大に入院し、血漿交換を2回くらいしたようです。肝生検もしましたが特に悪くはなかったようです。治療法がないので体調と経過をみながら退院しました。

現在は仕事で名古屋へ転勤し働いているようですが、最近肝機能が悪く仕事も休みがちなようです。

ただ経過をみるだけしか治療法はないのですか？何かほかにも治療法があるのであれば何でも試してみたい。

A3. 回答

骨髄性プロトポルフィリン症例と思われます。赤血球プロトポルフィリン値、肝機能検査を測定し医師の診断を受けてください。

赤血球プロトポルフィリン（PP）値が最も良い指標ですので、3ヶ月に一回は測定して下さい。また肝機能検査もして下さい。

発熱があれば抗生剤の適応があります。炎症反応、UP、血沈、白血球などをチェックして下さい。

何かほかの治療法についてですが、残念ながら現時点では根本から治す治療法はありません。一番大切なのは、遮光（日光を浴び過ぎないようにすること）です。

遮光をしっかり行くと、皮膚症状は起こらなくなりますし、肝機能の異常な値も改善します。この病気を治すために、いくつかの飲み薬が試されたことがありますが、根本的に治す治療薬はまだ見つかっていません。

アメリカやヨーロッパではベータカロテンの内服が日光から皮膚を守るために良いとして使われています。しかし、日本ではベータカロテンは栄養補助食品として入手できますが、飲み薬として発売されていません。もし試してみる場合は、主治医にご相談ください。



Q4.遺伝する可能性はありますか？

私は、骨髄性プロトポルフィリンを抱えています。現在、2歳と0歳の子供がいますが、**遺伝する可能性はありますか？**現代医学でこの病が完治する事は出来るのでしょうか？

A4.回答

可能性はありますが、遺伝子解析すれば判明します。

遺伝する可能性は50%ありますが、2人とも正常のこともあります。体質が遺伝しても発症するとは限りませんのでご安心下さい。

中年男性で、アルコール、疲労、脱水、過度のストレスなどで増悪しますので注意が必要です。完治するというよりも発症を抑えて天寿を全うする人は多数居られます。

Q6.プロトポルフィリンの値(赤血球)が3200?大丈夫?

15歳のEPP患者です。姉も同じ病気ですが、夏になると日光過敏症対策として外出時、日傘、長袖の下着、手袋などしています。

プロトポルフィリンの値(赤血球)は3200 μ g/dl PBCで肝機能も正常です。このままでいいのでしょうか。

Q5.EPP疑いと言われたのですが？

先日のゴールデンウィークに、潮干狩りへ行きその翌日も公園で半日遊んだ所、翌日腕と足に痒いブツブツが出ました。

皮膚科にかかり、血液検査をしてもらった所、5月6日採血→プロトポルフィリン値(PP)→206、赤血球遊離プロト→217あり、念のため後日再検査をしました。6月15日採血→プロトポルフィリン値→243ありました。皮膚科の医師からは、EPP疑いと言われました。

出来れば専門の医師の方に診察を希望いたします。

A5.何才の方ですか？

結論からいうとEPPとは限りません。鉄欠乏症貧血でもこのレベルはあります。

ご連絡いただければ、近くの病院を紹介させていただきます。

A6.回答

肝機能異常は赤血球PPが4000くらいにあがると出るようです。

完璧な日光対策はありませんが、患者さんによって日光過敏の程度に変化があります。おそらく、酵素の異常部位の差かもしれません。

テレビで、境港の患者さんは、年中外出は黒いマントをして対策しておられます。あなたは紫外線カットの下着で上手にコントロールしておられますので、このまま経過をみられていいと思いますが、肝機能検査と赤血球プロトポルフィリンの値は最低3ヶ月に1度はみておいてください。

**Q7.骨髄性プロトポルフィリン症
は内臓の病気と関係しますか？**

A7.回 答

はい、肝臓の病気や胆石、貧血を合併することがあります。

① 肝臓について

たっぷりと日光を浴びると、血液中のプロトポルフィリンの量が急に増えてしまい、それが肝臓に負担をかけます。血液検査でALT（別名GOT）やAST（別名GPT）、ビリルビンなどが増加します。

その場合、自覚症状としても、全身がだるくなる、食欲が低下するなどの症状がみられることがあります。ひどくなると、肝

硬変や肝不全にまで進むこともあります。骨髄性プロトポルフィリン症の約2割の方に、肝臓の検査の異常が出るといわれています。

② 胆石症について

骨髄性プロトポルフィリン症では、胆石症を合併することがありますが、特に重症になるとか、そのために胆嚢がんになりやすいなどということはありません。

③ 貧血について

骨髄性プロトポルフィリン症では、貧血も半分以上の方に合併しています。後で述べる遮光などをしっかり行くと、それだけで貧血が改善することが期待できます。

なお、貧血の治療薬である鉄剤が骨髄性プロトポルフィリン症を悪くすることがあるので、注意が必要です。

**Q8.日焼け止めは、どのようなもの
を選んだらいいでしょう？**

A8.回 答

日焼け止めの効果の表示には、SPFとPAの2種類があります。この内、PAが紫外線Aを遮光する度合いを表します。PAには+、++、+++の3段階があり、ポルフィリン症の場合は、「+++」を選びましょう。

ポルフィリン症を悪化させる光は、400ナノメートル前後と呼ばれる光（紫外線Aと紫色の光の境目あたり）です。この光だけを強くカットする日焼け止めはま

だありませんが、紫外線散乱剤とよばれる成分（二酸化チタンや酸化亜鉛など）が割合効果があります。

塗り方も大切です。あまり薄く塗ると聞き目が落ちますから、ある程度色が付くくらいに塗ること、汗をかいた後は塗り直すことが大切です。



SPF: Sun Protection Factorの略で紫外線防御指数

PA: Protection Grade of UVAの略でUV-A防御指数

Q9. 将来、骨髄性プロトポルフィリン症は治るようになるのでしょうか？

A9. 回 答

はい、十分に期待できます。今のところ、根本的な治療法がまだみつかっていないので、骨髄性プロトポルフィリン症は一

生の付き合いとなる病気です。

しかし、国際的には遺伝子を用いてフェロケラターゼという酵素を補う方法などが研究されています。今後、研究が進歩して、完全に治る時代が来ることが期待できます。

まずは、主治医と相談しながら、この病気と根気よく上手に付き合ってください。

急性ポルフィリン症と診断された方へ

【主にAIP患者系】

Q1. 母子手帳がもらえません？

20代女性、AIPの患者ですが、3人目の子供妊娠中です。お産先が決まらないため、母子手帳がもらえません。なにかよい方法はないでしょうか。

A1. 回 答

まず、近くの病院の内科と産婦人科の先生との間で連絡を取ってもらうように私から連絡させていただきます。

または、お産経験のある医師を紹介することもできます。しかし、近場の産婦人科でお産するほうが、負担が少なくて良いと思います。

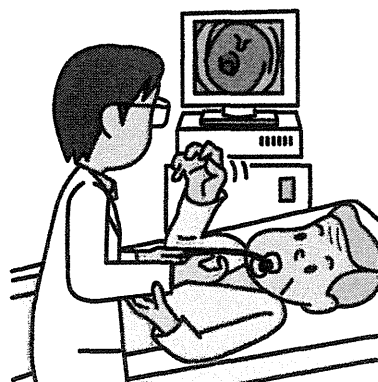


Q2. 胃カメラは大丈夫でしょうか？

AIPの患者です。胃カメラのとき、医者から病気のことはわからないので注射をやらずに、やりましょうといって胃カメラしてもらいました。いいでしょうか。

A2. 回 答

正解です。注射はブスコパンといってポルフィリン症の禁忌薬剤がよく使われますので、注射なしで胃カメラにしてもらうのがいいと思います。



Q3.他に気をつけることはないですか？

A3.回 答

肝臓を守るために注意も大切です。お酒（アルコール）は、肝臓に負担になるので飲み過ぎないようにしましょう。



貧血のための治療薬である鉄剤は逆に肝臓に負担になることがあります。内服しないようにしてください。

どんな病気でも同じですが、睡眠不足や疲れ過ぎは身体に悪いので、体調管理には常に気をつけましょう。



Q4.子供が欲しい？

38才女性、2年前から生理の度に腹痛発作がひどく、薬で抑えてもらっています。子供がほしいのですが、どうしたらよろしいでしょうか？

A4.回 答

腹痛対策を備えておいて薬（ホルモン剤）の投与を中止して待機ください。

Q5.子供の頃から筋力が弱い？

小学生の頃から筋力が弱く、体育の成績はいつも1でした。これはポルフィリン症と関係があるのでしょうか？

A5.回 答

あります、筋肉中でミオグロビンという蛋白質の生成力が弱くなり、物を持ったり、走ったり等の運動が苦手とされています。

Q5.麻酔薬によって発作を誘発されることはありませんか？

今回1ヵ月後に腰椎麻酔でソケイヘルニアの手術を受けることになり相談させていただきます。出産後急性間欠性ポルフィリン症を発症しましたが、その後は32年間大きな発作を起こすことなく過ごしてきました。今回の手術を受けるにあたり、主治医にポルフィリン症であることを伝えましたが病気には詳しくないとのことでした。使用する予定の麻酔薬はマーカインかペルカミンです。これらの麻酔薬によって発作を誘発されること

はないのか心配しております。大変恐縮ですがご教示いただければ幸いです。

A5.回答

症状が落ち着いているようなので、問題はないと思います。

最近のPBG、ALA、UP、CPなど尿中ポルフィリン関連物質測定してもらってください。キシロカインよりマーカインのほうがより安全です。

大体ポルフィリン症例は50歳をこえるあたりからの症状といえます。女性ホルモンの関係があるかもしれません。

Q6.神奈川県下の専門医はどこですか？

繰り返す上腹部痛で来院し採血時に失神、大発作を認めた患者。尿中 δ -ALAは3.1です。蓄尿できないためPBGは未測定。AIPを疑っています。精査可能な神奈川県下の専門医を教えてください。

A6.回答

クレアチニン補正して測定しますのでPBG畜尿不要です。ALAと同じ部分尿で測定してください。

AIPの疑いはALA3.1ではどちらとも言えません。また、専門医についてはお近くの済生会神奈川県病院へ相談ください。

Q7.ポルフィリン症例でしょうか？

胆のう炎で入院した50代女性です。

検査値は、PBG 35mg/dl、ALA 17 mg/dl UP1332 μ g/dl RBC、CP 752 μ g/dl RBC、赤血球PPは正常値でした。既往歴は30代で高血圧から脳梗塞歴あり、日光過敏症はありません。

これから判断するとポルフィリン症例でしょうか。

A7.回答

急性間歇性ポルフィリン症例に間違いありません。1ヶ月に1回これらのマーカーを測定して経過を見てください。水分、糖分を十二分に与えて、禁忌薬剤に注意してください。赤血球の測定は不要

ポルフィリン症対応専門病院紹介

済生会江津総合病院〔ポルフィリン症対応窓口事務局〕

院長：堀江 裕
医師：診療部長（消化器科）藤井 康善
住所：〒695-0011 島根県江津市江津町1016-37
電話：0855-54-0101

大阪府済生会吹田病院

院長：岡上 武
医師：消化器内科 島 俊英
住所：〒564-0013 大阪府吹田市川園町1番2号
電話：06-6338-1521

香川県済生会病院

院長：小川 裕道
医師：副院長 佐藤 敦彦
住所：〒761-8076 香川県高松市多肥上町1331番地1
電話：087-868-1551

済生会松山病院

院長：岡田 武志
医師：副院長 宮岡 弘明
住所：〒791-8026 愛媛県松山市山西町880-2
電話：089-951-6111

済生会広島病院

院長：隅井 浩治
医師：内科医長 小林 博文
住所：〒731-4311 広島県安芸郡坂町北新地2丁目3番10号
電話：087-868-1551

山陰労災病院

院長：石部 裕一
医師：内科部長 前田 直人
住所：〒683-8605 鳥取県米子市皆生新田1-8-1
電話：0859-33-8181

東京都済生会中央病院

院長：高木 誠
医師：内科部長 足立 智英
住所：〒108-0073 東京都港区三田1丁目4番17号
電話：03-3451-8211

岡山済生会総合病院

院長：大原 利憲
医師：内科主任医長(兼)肝臓病センター長 藤岡 真一
住所：〒700-8511 岡山県岡山市北区伊福町1丁目17番18号
電話：086-252-2211

全国ポルフィリン代謝障害者の会 さくら友の会

代表：近藤 雅雄
住所：〒115-0055 東京都北区赤羽西4-46-13
URL：<http://www.sakuratomonokai.com/>

本会はポルフィリン代謝障害に関する正しい知識を高め、明るい療養生活を送れるよう、会員相互の支援と親睦を図ると共に、ポルフィリン代謝障害の原因究明と早期診断及び治療法の確立に関する研究に寄与し、本代謝障害症候群の根治に努力する。

代表著者紹介

済生会江津総合病院病院長 堀江 裕

昭和23年	島根県吉田村に生まれる
昭和49年3月	鳥取大学医学部医学科卒業
4月	鳥取大学医学部2内科入局
昭和50年	ポルフィリン症第1例経験
昭和53年3月	医学博士（鳥取大学）
4月	労働福祉事業団山陰労災病院勤務（嘱託医師）
昭和54年	出雲市にてAIP2家系、EPP1家系診断
12月	島根県立中央病院第1内科医長採用
昭和56年4月	鳥取大学医学部助手採用
昭和63年4月	鳥取大学医学部講師昇任
平成2年～3年	米国N.Y州ロックフェラー大学留学（ポルフィリン症研究）
平成10年	国際ポルフィリン・ヘムシンポジウム（米子市）開催
平成11年5月	鳥取大学医学部助教授昇任
平成11年7月	日野病院長就任
平成11年7月	国立公衆衛生院 客員研究員
平成12年9月	鳥取大学医学部臨床教授
平成14年	ポルフィリン症相談窓口開設
平成16年6月	島根県済生会江津総合病院長就任
平成20年	国際ポルフィリン・ヘムシンポジウム開催（松江市）
平成21年～23年	厚生省難治性疾患克服研究事業
平成21年	済生会医療福祉共同研究参加
平成25年3月	現在に至る

《現在の役職》

- 厚生省独立行政法人国立栄養健康研究所客員研究員
- 鳥取大学医学部特命教授 ○日本内科学会中国評議員・認定医
- 日本肝臓学会評議員・認定医 ○日本消化器学会評議員・認定医
- ポルフィリン研究会会長 ○島根大学医学部臨床教授

本冊子は平成24年度社会福祉法人 恩賜財団 済生会 医学・福祉共同研究及び、平成23-24年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業の協力において作成されました。

《参考文献、制作協力》

- 川田 暁（研究代表）他：遺伝性ポルフィリン症の全国疫学調査ならびに診断、治療法の開発に関する研究。平成23年度総括分担研究報告書。厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業。2012.
- 前田直人、近藤雅雄、堀江 裕 他：血液症候群（第2版）ポルフィリン症 発行 河内秀明、P.456-492、日本臨床社、2013.
- 堀江 裕：ポルフィリン症。新臨床内科学（第9版）。監修。高久史磨、尾形悦郎、黒川清、矢崎義雄 医学書院、P.1052-1055、2006.
- 堀江 裕：ポルフィリン症。臨床病態学、総編集北村聖 P.145-146、ヌーベルヒロカワ、2006.

VII ポルフィリン—ヘム代謝異常

急性間欠性ポルフィリン症(AIP)

Acute intermittent porphyria

Key words : 急性ポルフィリン症, 急性間欠性ポルフィリン症(AIP), ヒドロキシメチルピラン合成酵素(HMBS), ポルホピリノゲン(PBG), デルタアミノレブリン酸(δ -ALA)

前田直人

はじめに

急性間欠性ポルフィリン症(AIP), 異型ポルフィリン症(VP), 遺伝性コプロポルフィリン症(HCP)およびALAD欠損性ポルフィリン症(ADP)の4病型はいずれも急性ポルフィリン症として, その誘因, 臨床症状, 検査所見, 治療方針など実臨床において共通する部分が多い。したがって, 本稿では急性ポルフィリン症の代表病型としてAIPを中心に述べるが, 他の病型の診療にあたってはあわせて本稿を参考にされたい。

1) ヘム代謝とポルフィリン症

ヘムは, ヘモグロビンやミオグロビン, チトクローム, カタラーゼ, ペルオキシダーゼなど, 酸素の運搬やプロトンの輸送といった多彩な機能を有するヘムタンパクの補欠分子族であり, 生体機能の根幹反応に関与する重要な生命色素である¹⁾。ヘムの生合成はほぼすべての体細胞で行われるが, 哺乳動物では主として肝細胞と骨髄赤芽球において行われる。ヘム合成は, ミトコンドリア内でのグリシンとサクシニル-CoAの縮合にはじまり, 続いて細胞質で幾つかの種類のポルフィリンを経て段階的に反応し, 再びミトコンドリア内に戻って最終的にヘムとなる(図1)。

ポルフィリン症は, ヘム合成に関与する8つの酵素のうち, 最初の縮合反応を触媒する δ -アミノレブリン酸合成酵素(ALAS)を除く7つの酵素のいずれかの活性が, 主としてそれらをコードする遺伝子の変異によって, 低下または

欠損することに起因する。どの段階での酵素が障害されているかによって過剰に産生される前駆物質が異なるため, それぞれ異なる臨床病型を生じることになる。すなわち, ポルフィリン症は遺伝子学的にも臨床的にもheterogeneousな疾患群からなる²⁾。

2) 急性ポルフィリン症の位置づけ

歴史的にポルフィリン症は, ヘム前駆体の過剰産生が主として肝細胞内で起こるかあるいは骨髄造血細胞内で起こるかによって, 肝性と骨髄性(赤芽球性)とに分類されてきた。これは, ヘム合成系の各酵素の活性が体内の2大ヘム産生臓器である肝と骨髄とでそれぞれ臓器特異的に異なっているためである。

一方, 臨床的立場からは, 急性内臓神経症状を主徴とする急性ポルフィリン症と皮膚光線過敏症を主徴とする皮膚ポルフィリン症とに分類される(概論の稿を参照)。急性症状は患者の訴えも激しいうへ時に致死的であることから, 臨床的にはこちらの分類がより実用的と考えられる。急性ポルフィリン症には急性間欠性ポルフィリン症(AIP), 異型ポルフィリン症(VP), 遺伝性コプロポルフィリン症(HCP), ALAD欠損性ポルフィリン症(ADP)の4病型, 皮膚型には晩発性皮膚ポルフィリン症(PCT), 肝骨髄性ポルフィリン症(HEP), 先天性骨髄性ポルフィリン症(CEP)および骨髄性プロトポルフィリン症(EPP)の4病型が含まれる。また, ポルフィリン症の遺伝形式には, 非遺伝性である散发性PCT(sporadic PCT: sPCT)を除いて, 常染色体優性遺伝するものと劣性遺伝形式をとるものと

Naoto Maeda: Division of Medicine and Clinical Science, Tottori University Faculty of Medicine 鳥取大学医学部機能病態内科学

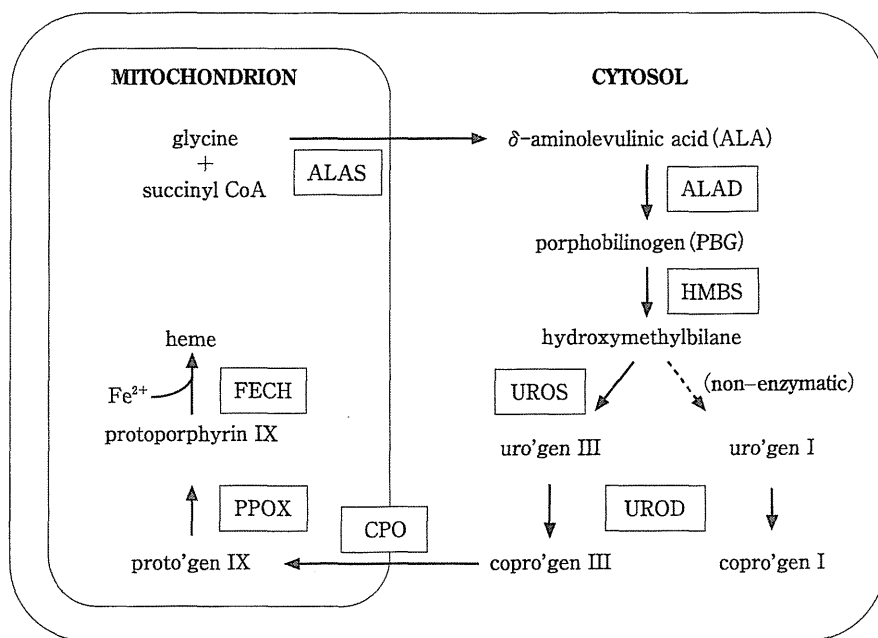


図1 ヘム合成系とポルフィリン症

ヘム合成系に関与する酵素(枠線で示す)は全部で8つあるが、ポルフィリン症は、最初の縮合反応を触媒するδ-アミノレブリン酸合成酵素(ALAS)を除く、7つの酵素のいずれかの活性の低下または欠損に起因するため、どの酵素が障害されているかによってそれぞれ異なる病型を生じることになる。

VII

ポルフィリンーヘム代謝異常

がある。

1. 概念・疫学

急性間欠性ポルフィリン症(AIP)は、ヘム合成系における3番目の酵素であるヒドロキシメチルビラン合成酵素(hydroxymethylbilane synthase: HMBS, 別名porphobilinogen deaminase: PBGD) [EC 4.3.1.8]の先天的(遺伝的)活性低下に起因する²⁾。VP, HCP, ADPとともに急性ポルフィリン症に分類される。遺伝性ポルフィリン症の中では南アフリカとチリを除き、世界各地で最も頻度の高い病型である。特にスウェーデンを中心に北ヨーロッパでは人口10万あたり60-100人の罹患率とされ、これは米国の約10倍の頻度である³⁾。AIPは常染色体優性遺伝形式をとるが、後述するように多因子性疾患の側面があり、実際に発症するものはHMBS遺伝子変異保因者の10-30%程度にすぎないと考えられている。我が国では2007年までに190

例余りの報告例がある⁴⁾が、未発表例や見逃し例、および未発症変異保因者を含めると実際には更に多く存在すると推定される。

2. 病因および病態

急性発作の特徴である神経系の異常は、現在のところ、肝で合成されるδ-アミノレブリン酸(δ-ALA)あるいは他の代謝産物による神経毒であると考えられている。急性発作の誘因として、種々の薬物、性ホルモンのアンバランス(生理前や妊娠初期、出産直後)、飲酒、喫煙、カロリー摂取不足(無理なダイエット)、感染症などが指摘されている。そのメカニズムとして、薬物代謝に関与する肝 cytochrome P450 の誘導(=ヘム産生増加)、および飢餓や感染症による heme oxygenase の誘導(=ヘム消費亢進)など、結果としてALASが誘導される状況が基礎にあることを理解しておく。遺伝子変異保因者における薬物起因性急性発作の起こりやすさは様々

である。すなわち、同じ変異保因者でも年齢や性、発作の既往や生化学データなどによりそれぞれ薬物に対する感受性が異なる。例えば、現在発症している保因者に対しては誘発薬物の影響はより大きく、一方思春期以前で未発症の保因者では影響は小さいと予想される。より具体的には、経産婦、中年以前の男性、赤色尿、尿中ポルホピリノゲン(PBG)陽性、5年以内の発症歴などが増悪因子とされる。

なお、代表的な発作誘発薬剤として、バルビツール系薬剤、サルファ剤、抗けいれん薬、経口避妊薬、エストロゲン製剤などが知られている。発作は誘発薬物に曝露後、通常24時間以内に生じる。個々の薬物の安全性確認については概論の稿、あるいは関連サイトを利用するとよい[<http://www.drugs-porphyrin.org/>, <http://www.porphyrin-europe.com/>, <http://www.porphyrinfoundation.com/>, http://merckmanual.jp/media/mmpe/pdf/Table_155-4.pdfなど]。

3. 症 状

AIPでは他の急性ポルフィリン症と同様、① 消化器三大徴候といわれる、腹痛、嘔吐、便秘などの腹部症状のほか、② 痙攣や四肢麻痺などの中枢神経症状、更に③ 高血圧や頻脈、多汗などの自律神経症状を呈する。このうち最もよくみられる症状は腹痛である、左下腹部の痙攣を訴えることが多く数時間ないし数日間続くが、発熱や白血球増多、腹膜炎症状を伴うことはまれである。発作は間欠性に起こる。訴えが激しいわりには理学的所見に乏しく、また症状が多彩でそれぞれが非特異的なことから、その鑑別には内科、神経科、精神科など各科で苦慮することが多く、しばしば急性腹症やイレウス、虫垂炎、あるいはヒステリーなどと誤診される。

急性発作は不安や多動、不眠などの行動変化を含む前駆症状で始まる。患者はしばしば脱水や電解質異常をきたす。視床下部-下垂体障害から抗利尿ホルモン不適分泌症候群(SIADH)に起因する低ナトリウム血症を認め、重症例では痙攣を起こす。

診断のつかないまま症状を改善する目的で、

誘発因子となる薬物が不適切に用いられた場合、急性症状は更に増悪する。神経症状はたいてい運動障害であり、初期の段階では腕や足の筋肉痛がみられる。筋力低下は足よりも腕、特に近位筋より始まる。筋力低下は進行性であり、やがて四肢麻痺へと進行し、腱反射消失および運動麻痺が生じる。更に10-20%の症例で球麻痺、呼吸筋麻痺により死に至る。その一方で麻痺からの回復は緩徐であり、一部の症例では非可逆的な後遺症を残す。錐体路徴候や小脳症候群、一過性の失明、意識障害が生じることもある。

こうした急性発作の多くは30歳代に発症し、思春期前および閉経後にみられることは極めてまれである。男性より女性に多く発症する。患者のほとんどは1回もしくは数回の発作を経験したのちほぼ完全に回復するが、10%未満の患者では再発を繰り返す。なお、繰り返し発症したAIPでは、中年以降に腎障害、肝細胞癌の合併頻度が高くなる。

ちなみに、HCP、VPと異なりAIPに皮膚症状(光線過敏症)はみられない。AIPではHMBS活性低下により δ -ALAやPBGといったポルフィリン前駆物質が増加するのであって、より下流の酵素欠損によって生成する光線感受性のポルフィリン体(photosensitizing porphyrin)は増加しないからである。

4. 診断と鑑別診断

1) 生化学検査

症状および既往歴、生活歴(誘発因子含む)、家族歴などから急性ポルフィリン症が疑われた場合、最初に検査すべきは尿中PBGの測定である⁵⁾。急性期では、尿中PBGおよび δ -ALAはADPを除く急性ポルフィリン症3病型すべてにおいて特異的に増加する(表1)(ADPでは δ -ALAのみが増加)。特にAIPでより高値を示し、またその持続も他の2病型より長い。一方、尿中のウロポルフィリンおよびコプロポルフィリン増加は非特異的であり鑑別には役立たない。AIPではVP、HCPと異なり、糞便中へのポルフィリン体の排泄増加はない。また、3病型ともに発作間欠期(寛解期)においては、尿中およ

表1 急性ポルフィリン症の生化学的所見(急性期)

porphyria	尿 中				糞便中		
	δ -ALA	PBG	UP	CP	UP	CP	PP
AIP	++++	+++	+	+	~	~	~
HCP	++	++	+++	+++	+	+++	~
VP	+++	+++	++	+++	~	+	+++

AIP: acute intermittent porphyria, 急性間欠性ポルフィリン症
 HCP: hereditary coproporphyria, 遺伝性コプロポルフィリン症
 VP: variegate porphyria, 異型(多様性)ポルフィリン症
 δ -ALA: δ -aminolevulinic acid, δ -アミノレブリン酸
 PBG: porphobilinogen, ポルホビリノゲン
 UP: uroporphyrin, ウロポルフィリン
 CP: coproporphyrin, コプロポルフィリン
 PP: protoporphyrin, プロトポルフィリン

VII

ポルフィリンーヘム代謝異常

び糞便中のポルフィリン体濃度はおおむね正常値を示す。これら3病型の鑑別には一般的な尿および糞便の生化学検査では必ずしもクリアカットな結果が得られないうえ、治療上はそれぞれの病型で特異的なものはないため、治療にあたっては急性ポルフィリン症として一括して扱って問題ない。その他の鑑別法としてHPLC分析や赤血球中のHMBS酵素活性の測定も可能ではあるが、一般的ではない。

いずれにせよ、尿中PBGが正常上限の10-100倍以上の高値を示す場合にはAIPを含めた急性ポルフィリン症の発症を考え、直ちに治療を開始すべきである。なお、代謝マップ(図1)から理解されるように、ADPでは尿中PBGは増加しない。

2) 遺伝子解析

上記のように、従来よりAIPの臨床診断には尿中 δ -ALAやPBGを測定する生化学的手法が用いられており、急性期の迅速な診断やその後の経過観察、緩解期における患者管理などに広く利用されている。しかしながら、年齢や病期、病勢の強弱、あるいは個体差などにより、その結果判定には必然的に疑診、いわゆるグレイゾーンが存在する。こうしたことを背景に、近年の遺伝子工学の進歩を受け、ポルフィリン症各病型の診断に責任酵素遺伝子の解析が行われるようになった。

AIPに関してはポルフィリン症の中でいち早

くその責任酵素であるHMBS遺伝子がクローニングされ⁶⁾、欧米を中心としてこれまでに欠失変異や挿入変異、ミスセンス変異、スプライシング変異を含めて350余りの遺伝子変異が報告されている。遺伝子解析ではグレイゾーンの確定診断が可能であり、また、いったん遺伝子変異が明らかになれば、従来は困難であった家系内の潜在性未発症者の正確な把握とその将来の発症予測・発症予防が可能となる⁷⁾。遺伝子解析は遺伝性ポルフィリン症診断におけるgold standardとさえいえる^{8,9)}。現在我が国ではポルフィリン症の遺伝子解析が可能な施設は限られているが、平成22年度厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)‘遺伝性ポルフィリン症の全国疫学調査ならびに診断・治療の開発に関する研究’班によれば、我が国のAIPについてはこれまでに全国各地の18家系の解析が報告されている¹⁰⁾。

5. 治療と予後

AIPを含めて急性ポルフィリン症に対する根本治療はなく、発症予防(誘因の回避・除去)と対症療法が基本となる。治療は急性ポルフィリン症の4病型(AIP, VP, HCP, ADP)すべてに共通するもので、可及的早期に開始する。増悪因子、特に誘発薬を除去し、感染症を治療し、低カロリーを是正する。使用薬物が安全であるか危険であるかについてはインターネットなど

を通じて情報が得られる(前述)。

急性期における初期治療としては、ALAS 活性の阻害およびカロリー補充を目的に大量の 5-10%ブドウ糖液(3,000-4,000mL/日)の点滴静注が用いられる。また肝ALAS 活性抑制の目的でシメチジンの静脈内投与も行われる。対症的治療として、腹痛、嘔吐、頭痛、不安に対しクロルプロマジンや時に大量のオピオイドが必要となる。麻薬によって便秘が増悪した場合には緩下剤を併用する。バルビツール酸系薬は症状を増悪させるため禁忌である。頻脈や高血圧など自律神経症状に対しては β -ブロッカーが用いられる。低ナトリウム血症による痙攣では電解質補正に加えてジアゼパムを使用するが、ジアゼパムは誘発薬剤の扱いで緊急もしくは危険を上回る効果が望める場合に限られる。このため、急性ポルフィリン症の急性期治療では痙攣のコントロールに最も難渋する。更に重篤な例では呼吸管理を含めた集中治療も必要となる。初期治療に反応すれば良好な予後が期待できる。

ヘミンの経静脈投与は特異的かつ病因論的な治療法^{5,11)}、欧米では高い有効性が認められ第一選択薬となっているが、我が国では未承認である(2012年7月現在、シミックホールディングス(株)から承認申請中)。ヒトヘミンはネガティブフィードバックによって肝でのALASの

誘導を抑制し、速やかに尿中へのALAおよびPBG排泄量を減少させる。ヨーロッパではヘムアルギネート製剤であるNormosang[®](Orphan Europe, Paris)(3-4mg/kg/日)が広く用いられており、標準投与期間である4-5日程度の短期使用ではほとんど副作用はみられない。妊娠中の急性発作に対しても母子への副作用なく投与可能である¹²⁾。

その他、まだ少数ではあるが重篤なAIP患者に対して肝移植の行われた例が報告されている。肝移植により尿中PBG排泄量は正常化し、急性発作は回避され、患者のQOLは向上する¹³⁾。

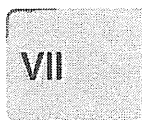
いずれにしても、遺伝子変異を有する患者では、症状のあるなしにかかわらず、カロリーを考慮した食事、禁酒や禁煙、感染症対策、安全な薬物と危険な薬物を記した一覧表など、発症予防に向けた十分な管理が必要である。特に薬物を投与する場合にはその有効性と危険性を常に考慮しなくてはならない。本疾患に対する認識が広まり、早期の正確な診断、適切な健康管理および効果的な治療が行えるようになれば、AIPを含めた急性ポルフィリン症の予後は更に改善されるものと期待される。

最近、AIPモデルマウスを用いて、酵素障害の改善を目的とした遺伝子導入療法も試みられ、良好な成績が示されている¹⁴⁾。

■ 文 献

- 1) Mauzerall DC: Evolution of porphyrins. *Clin Dermatol* 16: 195-201, 1998.
- 2) Anderson KE, et al: Disorders of heme biosynthesis: X-linked sideroblastic anemia and the porphyrias. In: *Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 8th ed (ed by Scriver CR, et al), p 2991-3062, McGraw Hill, New York, 2001.
- 3) Sassa S: Modern diagnosis and management of the porphyrias. *Br J Haematol* 135: 281-292, 2006.
- 4) Kondo M, et al: Porphyria in Japan: the past, present, and future. *Porphyrias* 18: 1-6, 2009.
- 5) Anderson KE, et al: Recommendations for the diagnosis and treatment of the acute porphyrias. *Ann Intern Med* 142: 439-450, 2005.
- 6) Grandchamp B, et al: Tissue-specific expression of porphobilinogen deaminase. Two isoenzymes from a single gene. *Eur J Biochem* 162: 105-110, 1987.
- 7) Sassa S, Kappas A: Molecular aspects of the inherited porphyrias. *J Intern Med* 247: 169-178, 2000.
- 8) Maeda N, et al: A splicing mutation in the hydroxymethylbilane synthase gene in a Japanese family with acute intermittent porphyria. *Clin Biochem* 32: 411-417, 1999.
- 9) Maeda N, et al: Two deletion mutations in the hydroxymethylbilane synthase gene in two unrelated Japanese patients with acute intermittent porphyria. *J Hum Genet* 45: 263-268, 2000.

- 10) 川田 暁(研究代表)ほか：遺伝性ポルフィリン症の全国疫学調査ならびに診断・治療法の開発に関する研究，平成23年度総括・分担研究報告書．厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業，2012.
- 11) Herrick AL, et al: Controlled trial of haem arginate in acute hepatic porphyria. *Lancet* 1: 1295–1297, 1989.
- 12) Badminton MN, Deybach JC: Treatment of an acute attack of porphyria during pregnancy. *Eur J Neurol* 13: 668–669, 2006.
- 13) Soonawalla ZF, et al: Liver transplantation as a cure for acute intermittent porphyria. *Lancet* 363: 705–706, 2004.
- 14) Unzu C, et al: Porphobilinogen deaminase over-expression in hepatocytes, but not in erythrocytes, prevents accumulation of toxic porphyrin precursors in a mouse model of acute intermittent porphyria. *J Hepatol* 52: 417–424, 2010.



VII ポルフィリン—ヘム代謝異常

ALAD 欠損性ポルフィリン症 (ADP)

ALA dehydratase deficiency porphyria

Key words : 急性ポルフィリン症, ALAD 欠損性ポルフィリン症 (ADP), δ -アミノレブリン酸脱水酵素 (ALAD), デルタアミノレブリン酸 (δ -ALA), 高チロシン血症, 鉛中毒

前田直人

1. 概 念

ALAD 欠損性ポルフィリン症 (ADP) は, ALAD 遺伝子の変異に起因する常染色体劣性遺伝性疾患で, デルタアミノレブリン酸脱水酵素 (ALAD) [E.C.4.2.1.24] の活性低下によって前駆体のデルタアミノレブリン酸 (δ -ALA) が体内に過剰に蓄積する結果, 他の急性ポルフィリン症 (急性間欠性ポルフィリン症 (AIP), 異型ポルフィリン症 (VP), 遺伝性コプロポルフィリン症 (HCP)) と同様の急性内臓神経発作を発症する¹⁾. 遺伝性ポルフィリン症の中でも極めてまれな病型であり, 1979 年の第 1 例報告以来, これまでに世界で 6 症例が報告されているにすぎない²⁻⁶⁾. 最初の報告者²⁾にちなみ, 'Doss porphyria' とも呼ばれる.

2. 疫 学

現在までに世界で 6 例 (ドイツ 3 例, スウェーデン 1 例, ベルギー 1 例, 米国 1 例, すべて男性) のみが報告され²⁻⁶⁾, それぞれ ALAD 遺伝

子の変異が確認されている⁵⁻¹¹⁾ (表 1). 常染色体劣性遺伝性疾患で, ALAD 遺伝子変異が一方の対立遺伝子のみ存在するヘテロ接合体では通常発症しない. これまでのところ日本からの報告はないが, スウェーデンでは健常者の 2% にヘテロ接合変異がみられるとされており³⁾, 実際には我が国にもこうした変異保因者が一定数存在する可能性はある.

3. 病因と病態

ALAD はヘム合成経路の第 2 ステップ, すなわち, 2 分子の δ -ALA から 1 分子のポルホピリノゲン (PBG) への縮合反応を触媒する酵素である (AIP の稿, 図 1 を参照). ALAD はヘム合成系の律速酵素である ALA 合成酵素 (ALAS) に対して肝での相対活性が約 100 倍と高いため, ALAD 遺伝子のヘテロ接合変異体では酵素活性が正常人の 50% 程度の低下にとどまり, 前駆体である δ -ALA の過剰産生は起こらず通常 ADP として発症することはない. これに対し, ホモ接合変異体もしくは複合ヘテロ接合変異体

表 1 これまでに報告された ALAD 欠損性ポルフィリン症 6 例の遺伝子解析

case no.	nationality	sex	age	exon/intron	mutation type	sequence modification	references
1	Germany	M	15	exon10/11	missense	R240W/A274T	2, 8)
2	Germany	M	15	exon6/11	missense/deletion	V153M/818delCT (273fs21X; stop at 294)	2, 9)
3	Sweden	M	3	exon6/11	missense	G133R/V275M	3, 7)
4	Belgium	M	63	exon6	missense	G133R (heterozygous)	4, 10)
5	Germany	M	17	intron3/3	splicing	IVS3AS-11: C→A/T	5)
6	America	M	14	exon5/5	missense	E89K/C132R	6)

Naoto Maeda: Division of Medicine and Clinical Science, Tottori University Faculty of Medicine 鳥取大学医学部機能病態内科学

0047-1852/12/¥60/頁/JCOPY